УДК 547-315:54.057

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.4.13

КАТАЛИТИЧЕСКИЙ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ АМИНОФОСФОНАТА НА ОСНОВЕ *p*-ФЕНИЛЕНДИАМИНА И 3-МЕТИЛБЕНЗАЛЬДЕГИДА

© Э. Р. Шакурова*, Р. Р. Губайдуллин, Л. В. Парфенова

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, пр. Октября, 141.

Тел.: +7 (347) 284 27 50.

*Email: Shakurovaer@mail.ru

Реакцией 3-метилбензальдегида с *p*-фенилендиамином и диэтилфосфитом, катализируемой комплексами переходных металлов, синтезирован диэтил[[*N*-(4-аминофенил)амино](3-метилфенил)метил]фосфонат. Установлена зависимость выхода целевого аминфосфоната от типа катализатора и условий проведения реакции (температуры и природы растворителя). Изучение каталитического действия солей и комплексов переходных металлов позволит определить наиболее эффективные катализаторы $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, обеспечивающие выход целевого продукта на уровне 80–86%. Структура синтезированного соединения была установлена с помощью одно- (^1H и ^{13}C) и двумерной (COSY ^1H , NOESY , HSQC , HMBC) спектроскопии ЯМР. Брутто-состав был подтвержден регистрацией положительных ионов в масс-спектрах MALDI TOF/TOF . Полученный α -аминофосфонат представляет интерес в качестве биологически активного агента.

Ключевые слова: аминфосфонаты, диэтилфосфит, 3-метилбензальдегид, *p*-фенилендиамин.

В мировой практике широко развито направление, в котором в качестве исходной синтетической матрицы используются фосфорорганические соединения как наименее токсичные и обладающие высокой биосовместимостью [1–4]. Бисфосфонаты с негидролизуемой Р-С-Р связью, являясь структурными аналогами пирофосфата, оказались сильными ингибиторами резорбции костной ткани [5–6] и успешно используются для лечения заболеваний костей, в т.ч. болезни Педжета, злокачественных новообразований, гиперкальциемии и постменопаузального остеопороза [7–12].

Большинство аминфосфонатов также проявляют антибактериальные свойства [13–17], среди которых наиболее известным примером является фосфомицин, на протяжении долгого времени применявшийся для лечения инфекций мочевыводящих путей. Биологическая активность фосфонатной функциональной группы обусловлена сочетанием нескольких свойств: тетраэдрической геометрией, способностью вступать в электростатические взаимодействия и образовывать водородные связи, а также возможностью связывать ионы различных металлов [18–20].

Таким образом, разработка новых препаратов на основе аминфосфонатов остается одной из актуальных проблем химии и медицины.

В рамках развития исследований по получению аминфосфонатов нами на основе реакции Кабачника-Филдса [21–24] был разработан эффективный каталитический одnoreакторный метод синтеза диэтил[[*N*-(4-аминофенил)амино](3-метилфенил)метил]фосфоната. В качестве модельной реакции изучено взаимодействие 3-метилбензальдегида, ароматического *p*-фенилендиамин и диэтилфосфита в присутствии различных растворителей и катализаторов (схема 1).

Синтез α -аминофосфоната (4) проводили по ранее разработанной методике [25] реакцией 3-метилбензальдегида (1), *p*-фенилендиамин (2) и диэтилфосфита (3) в соотношении (1:1:1) в среде тетрагидрофурана (ТГФ) при нагревании. К соединению (1) добавляли *p*-фенилендиамин (2) в растворе ТГФ и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем добавляли диэтилфосфит и выдерживали при температуре кипения ТГФ. Мониторинг реакции проводили при помощи тонкослойной хроматографии. Выход реакции составил 71–75% за 5 ч. При использовании 1.2 экв. диамина наблюдалось образование смеси моно- и димещенных продуктов.

Схема 1. Трехкомпонентный синтез аминфосфоната (4) на основе *p*-фенилендиамин

Таблица

Зависимость выхода продукта **4** от типа катализатора и условий реакции (время реакции – 5 ч)

N эксп.	Растворитель	Катализатор	Температура, °C	Выход, %
1	THF	-	60	71
2	THF	Sm(NO ₃) ₃ •6H ₂ O	22	78
3	THF	Sm(NO ₃) ₃ •6H ₂ O	60	80
4	CH ₂ Cl ₂	Sm(NO ₃) ₃ •6H ₂ O	22	76
5	-	Cu(OTf) ₂	80	81
6	CHCl ₃	CeCl ₃	60	74
7	CHCl ₃	SmCl ₃ •6H ₂ O	22	75
8	CHCl ₃	SmNO ₃ •6H ₂ O	60	78
9	CHCl ₃	YbCl ₃ •6H ₂ O	60	73
10	CHCl ₃	FeCl ₃ •6H ₂ O	60	74
11	CHCl ₃	InCl ₃	60	72
12	C ₆ H ₅ CH ₃	Sm(NO ₃) ₃ •6H ₂ O	110	80
13	C ₆ H ₅ CH ₃	Yb(OTf) ₃ •H ₂ O	110	86
14	C ₆ H ₅ CH ₃	TEMPO	110	-
15	C ₆ H ₅ CH ₃	Pd(PPh ₃) ₄	110	-

Изучена зависимость выхода α -аминофосфоната (**4**) от типа катализатора, температурного режима и природы растворителя.

В результате установлено, что максимальный выход на уровне 86% достигается при использовании катализатора Yb(OTf)₃•H₂O в среде толуола при кипячении. Следует отметить, что проведение реакции в толуоле или тетрагидрофуране в присутствии Sm(NO₃)₃•6H₂O при кипячении приводит к образованию продукта с выходом на уровне 80%. При комнатной температуре выход реакции снижается до 78%. Осуществление реакции в присутствии каталитических количеств трифлата меди (Cu(OTf)₂) при нагревании без растворителя дает целевой продукт с выходом 81%. Проведение реакции в присутствии TEMPO или Pd(PPh₃)₄ приводит к образованию неразделимой смеси продуктов (табл.).

Структура соединения (**4**) была установлена с помощью масс-спектрометрии MALDI TOF/TOF, одно- (¹H и ¹³C) и двумерной (COSY HH, NOESY, HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР. С помощью одно- и двумерной спектроскопии ЯМР было подтверждено наличие метиновой группы, связанной с фосфонатной и амино-группами, а также углеродом бензольного фрагмента. В спектре ЯМР ¹H протон СН группы соединения **4** проявлялся в виде дублета при 4.55 м.д. с константой ¹J_{HP} = 24.0 Гц. В спектре ЯМР ¹³C метиновый углеродный атом наблюдался в области 50.6 м.д. также в виде дублета (¹J_{CP} = 150.1 Гц). Спектры ¹³C ЯМР содержали дублетные сигналы этильных групп фосфонатного фрагмента при 15.7 и 15.9 (³J_{CP} = 5.8 и 5.6 Гц для 2-ОСН₂СН₃), 63.0 и 63.2 (²J_{CP} = 7.2 и 6.9 для 2-ОСН₂СН₃). Сигналы протонов ароматических фрагментов наблюдались в спектрах ¹H и ¹³C ЯМР в слабом поле в области 6–8 м.д. и 124–139 м.д. соответственно.

Экспериментальная часть

Контроль реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (Сорбполимер, Красно-

дар, Россия), проявляли анисовым альдегидом в этаноле. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L (50–160 мкм) марки КСКГ. Температура плавления определена на приборе РНМК 80/2617. Спектры ЯМР 1D (¹H, ¹³C) и 2D (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) получены на спектрометре Bruker Avance II 500 HD Ascend (500.17 МГц для ¹H и 125.77 МГц для ¹³C) по стандартным методикам фирмы Bruker, внутренний стандарт Me₄Si, растворитель – CDCl₃. Двумерные гомо- и гетероядерные корреляционные спектры зарегистрированы в стандартных режимах импульсных последовательностей программного обеспечения прибора. Масс-спектры получены на приборе MALDI TOF/TOF AUTOFLEX III фирмы Bruker.

Общая методика синтеза α -аминофосфонатов

Эксперимент 1

К раствору 3-метилбензальдегида **1** (1 экв.) и *p*-фенилендиамина **2** (1 экв.) в сухом ТГФ (20 мл.) после 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли диэтилфосфит **3** (1.2 экв.) и кипятили в течение 5 ч (контроль ТСХ). В конце реакции смесь упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент гексан-EtOAc (30:1→1:1), CHCl₃, CHCl₃-MeOH (40:1→1:1) с выходом продукта **4** 71% (табл., строка 1). Соединение было получено в виде коричневого масла.

Эксперименты 2–13

К раствору 3-метилбензальдегида **1** (1 экв.) и *p*-фенилендиамина **2** (1 экв.) добавляли катализатор (Sm(NO₃)₃•6H₂O, Cu(OTf)₂, CeCl₃, SmCl₃•6H₂O, YbCl₃•6H₂O, FeCl₃•6H₂O, InCl₃) (0.15 экв.) в сухом растворителе (ТГФ, CH₂Cl₂, CHCl₃, C₆H₅CH₃) (20 мл). Через 15 мин добавляли диэтилфосфит **3** (1.2 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч (контроль ТСХ). В конце реакции смесь упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент гексан-EtOAc

(30:1→1:1), CHCl_3 , CHCl_3 -MeOH (40:1→1:1) с выходом продукта (табл., строки 2–13).

Эксперименты 14–15

К раствору 3-метилбензальдегида **1** (1 экв.) и *p*-фенилендиамин **2** (1 экв.) добавляли ТЕМРО или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в сухом толуоле (10 мл.). Через 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавили диэтилфосфит **3** (1.2 экв.) и кипятили в течение 5 ч при температуре 110 °С (контроль ТСХ). По окончании реакции смесь упаривали, сушили в вакууме. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 , последовательно элюируя системой растворителей в порядке повышения полярности (элюент – гексан:EtOAc, 30:1→1:1, CHCl_3 , MeOH). Была получена неразделимая смесь продуктов (табл., строка 14–15).

Диэтил[[4-аминофенил]амино](3-метилфенил)метилфосфонат (**4**).

ЯМР ^1H (500.17 МГц, CDCl_3 , (δ , J/Гц): 1.03 (3H, т, $^2J=7.0$, 2- OCH_2CH_3), 1.18 (3H, т, $^2J=7.0$, 2- OCH_2CH_3), 2.22 (3H, с, CH_3Bn), 3.56–3.64 (1H, м, 2- OCH_2CH_3), 3.79–3.85 (1H, м, 2- OCH_2CH_3), 3.95–4.03 (2H, м, 2- OCH_2CH_3), 4.55 (1H, д, $^1J_{\text{PH}}=24.0$, CH), 6.35–6.43 (1H, м, NH_2Bn); 6.43–6.52 (1H, м, NH_2Bn); 6.97 (2H, д, $^2J=6.3$, CH_3Bn), 7.05–7.18 (1H, м, CH_3Bn), 7.07–7.17 (1H, м, CH_3Bn). ЯМР ^{13}C (125.78 МГц, CDCl_3 , (δ , J/Гц): 15.7 (д, $^3J_{\text{CP}}=5.8$, 2- OCH_2CH_3); 15.9 (д, $^3J_{\text{CP}}=5.6$, 2- OCH_2CH_3); 21.0 (с, CH_3Bn); 56.6 (д, $^1J_{\text{CP}}=150.1$, CH); 63.0 (д, $^2J_{\text{CP}}=7.2$, 2- OCH_2CH_3); 63.2 (д, $^2J_{\text{CP}}=6.9$, 2- OCH_2CH_3); 115.2, 116.8 (NH_2Bn), 124.6, 124.7, 128.0, 128.2, 128.2, 128.4, 128.4 (CH_3Bn), 137.7, 137.8 (NH_2Bn), 138.1, 139.1, 139.2 (CH_3Bn), 139.1 (NH_2Bn). MALDI TOF/TOF (m/z): 348.182 [M] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$: 348.376 [M] $^+$.

Таким образом, реакцией 3-метилбензальдегида с *p*-фенилендиамином и диэтилфосфитом был получен аминфосфонат с выходами 71–86%, который представляет интерес в качестве потенциального биологически активного агента. Исследование каталитического действия солей и комплексов Sm, Cu, Ce, Yb, Fe, In, Pd в данной реакции показало перспективность применения $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ для повышения выхода целевого продукта.

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (тема №АААА-А19-119022290012-3). Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

ЛИТЕРАТУРА

- Palacios F., Alonso C., de los Santos J. M. Synthesis of β -aminophosphonates and -phosphinates // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. №3. P. 899–932.
- Basha M. H., Chennamasetty S., Rao K. P. Ultrasound promoted solvent-free synthesis of some new α -aminophosphonates as potential antioxidant // Main Group Metal Chem. 2020. Vol. 43. P. 147–153.
- Sbei N., Martins G. M., Shirinfar B., Ahmed N. Electrochemical phosphorylation of organic molecules // Chem. Rec. 2020. Vol. 20. №12. P. 1530–1552.
- Ghodke S. S., Khandare P. M., Ingle R. D., Pawar R. P. A green protocol for the synthesis of α -amino phosphonates catalyzed by orange peel powder // Letters in Applied NanoBioScience. 2022. Vol. 11, №1. P. 3175–3180.
- Russell R. G. G. et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. №6. P. 733–759.
- Drake M. T., Clarke B. L., Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice // Mayo. Clin. Proc. 2008. Vol. 83. №9. P. 1032–1045.
- Ossipov D. A. Bisphosphonate-modified biomaterials for drug delivery and bone tissue engineering // Expert Opin. Drug Deliv. Informa Healthcare. 2015. Vol. 12. №9. P. 1443–1458.
- Arns S. et al. Design and synthesis of novel bone-targeting dual-action pro-drugs for the treatment and reversal of osteoporosis // Bioorg. Med. Chem. 2012. Vol. 20. №6. P. 2131–2140.
- Kafarski P., Lejczak B. Aminophosphonic acids of potential medical importance // Current medicinal chemistry. Anticancer agents. Curr Med Chem Anticancer Agents. 2001. Vol. 1. №3. P. 301–312.
- Gabriela Vogt A. et al. Organylselanyl α -Amino Phosphonates: Synthesis, NMR Spectroscopic Study, and Antioxidant and Antinociceptive Activities // European J. Org. Chem. John Wiley & Sons, Ltd. 2018. Vol. 2018. №5. P. 627–639.
- Siva Kumar B. et al. Synthesis, and antimicrobial activity of 2,10-dichloro-6-substituted aminobenzyl-12H-dibenzo [d, g] [1,3,2]dioxaphosphocin-6-oxides // Arkivoc. Arkat. 2007. Vol. 2007. №13. P. 155–166.
- Deshmukh S. U., Kharat K. R., Yadav A. R., Shisodia S. U., Damale M. G., Sangshetti J. N., Pawar R. P. Synthesis of novel α -aminophosphonate derivatives, biological evaluation as potent antiproliferative agent and molecular docking // ChemistrySelect. 2018. Vol. 3. P. 5552–5558.
- Romero-Estudillo I. et al. Synthesis of new α -aminophosphonates: Evaluation as anti-inflammatory agents and QSAR studies // Bioorganic Med. Chem. Bioorg Med Chem. 2019. Vol. 27. №12. P. 2376–2386.
- Lejczak B. et al. Antibacterial activity of phosphono dipeptides related to alafosfalin // J. Med. Chem. American Chemical Society. 1986. Vol. 29. №11. P. 2212–2217.
- Santhisudha S. et al. $\text{TiO}_2\text{-SO}_4^{2-}$ Catalyzed Synthesis and Antimicrobial Activity / Molecular Docking Studies of β -Indolyl nitroalkanes // Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening. 2016. Vol. 19. №4. P. 290–297.
- Allen J. G. et al. Phosphonopeptides, a new class of synthetic antibacterial agents // Nature. Nature Publishing Group. 1978. Vol. 272. №5648. P. 56–58.
- Dake S. A., Raut D. S., Kharat K. R., Mhaske R. S., Deshmukh S. U., Pawar R. P. Ionic liquid promoted synthesis, antibacterial and *in vitro* antiproliferative activity of novel α -aminophosphonates derivatives // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2011. Vol. 21. P. 2527–2532.
- Leon A. et al. Isoprenoid Biosynthesis as a Drug Target: Bisphosphonate Inhibition of *Escherichia coli* K12 Growth and Synergistic Effects of Fosmidomycin // J. Med. Chem. American Chemical Society. 2006. Vol. 49. №25. P. 7331–7341.
- Carraminana V., Ochoa de Retana A. M., Palacios F., de los Santos J. M. Synthesis of α -aminophosphonic acid derivatives through the addition of O- and S-nucleophiles to 2H-azirines and their antiproliferative effect on A549 human lung adenocarcinoma cells // Molecules. 2020. Vol. 25. P. 3332.
- Shastri R. A. Review on the synthesis of α -aminophosphonate derivatives // Chem. Sci. Trans. 2019. Vol. 8. P. 359–367.
- Kabachnik M. M., Zobnina E. V., Beletskaya I. P. Microwave-assisted reactions of schiff bases with diethyl phosphonate in the presence of CdI₂ // Russ. J. Org. Chem. 2005. Vol. 41. №4. P. 505–507.

22. Bhattacharya A. K., Kaur T. An Efficient one-pot synthesis of α -amino phosphonates catalyzed by bismuth nitrate pentahydrate // ChemInform. 2007. Vol. 38. №30. P. 745–748.
23. Sobhani S., Tashrifi Z. Al(OTf)₃ as an efficient catalyst for one-pot synthesis of primary diethyl 1-aminophosphonates under solvent-free conditions // Synth. Commun. Taylor & Francis. 2008. Vol. 39. №1. P. 120–131.
24. Firouzabadi H., Iranpoor N., Sobhani S. Metal triflate-catalyzed one-pot synthesis of α -aminophosphonates from carbonyl compounds in the absence of solvent // Synthesis (Stuttg). 2004. Vol. 2004. №16. P. 2692–2696.
25. Shakurova E. R., Parfenova L. V. Three-component synthesis of aminophosphonates based on phenylenediamines // AIP Conference Proceedings. 2021. In press.

Поступила в редакцию 25.10.2021 г.

**CATALYTIC THREE-COMPONENT SYNTHESIS
OF AMINOPHOSPHONATE BASED ON *p*-PHENYLENEDIAMINE
AND 3-METHYLBENZALDEHYDE**

© E. R. Shakurova*, R. R. Gubaidullin, L. V. Parfenova

*Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center of RAS
141 Oktyabrya Avenue, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

Phone: +7 (347) 284 27 50.

**Email: shakurovaer@mail.ru*

Bisphosphonates with a non-hydrolyzable P–C–P bond, being structural analogs of pyrophosphate, proved to be potent inhibitors of bone resorption and are successfully used to treat bone diseases, including Paget's disease and malignant neoplasms. Most aminophosphonates also exhibit antibacterial properties, among which the fosfomycin is well known. The biological activity of the phosphonate functional group is due to a combination of several properties: tetrahedral geometry, the ability to provide electrostatic interactions and form hydrogen bonds, as well as the ability to bind ions of various metals. As part of the research on the synthesis of aminophosphonates, the authors developed an efficient catalytic one-pot method for the synthesis of diethyl[[(4-aminophenyl)amino](3-methylphenyl)methyl]phosphonate based on the Kabachnik-Fields reaction. The reaction of 3-methylbenzaldehyde with *p*-phenylenediamine and diethyl phosphite, catalyzed by transition metals complexes, provides α -aminophosphonate in 71–86% yield, which is of interest as a potential biologically active agent. The dependence of the yield of the α -aminophosphonate on the catalyst structure and reaction conditions (temperature and solvent nature) was found. The study of the catalytic action of salts and complexes of Sm, Cu, Ce, Yb, Fe, In, Pd in this reaction showed the promise of using $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, which increase the product yield up to 80–86%. The structure of the synthesized compound was established using one- (^1H and ^{13}C) and two-dimensional (COSY HH, NOESY, HSQC, HMBC) NMR spectroscopy. NMR spectroscopy confirmed the presence of a methine fragment bound to the phosphonate and amino groups, as well as the carbon atom of the benzene moiety. The gross composition was confirmed by the registration of positive ions in the MALDI TOF/TOF mass spectra.

Keywords: aminophosphonates, diethyl phosphite, 3-methylbenzaldehyde, *p*-phenylenediamine.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Palacios F., Alonso C., de los Santos J. M. *Chem. Rev.* 2005. Vol. 105. No. 3. Pp. 899–932.
2. Basha M. H., Chennamasetty S., Rao K. P. *Main Group Metal Chem.* 2020. Vol. 43. Pp. 147–153.
3. Sbei N., Martins G. M., Shirinfar B., Ahmed N. *Chem. Rec.* 2020. Vol. 20. No. 12. Pp. 1530–1552.
4. Ghodke S. S., Khandare P. M., Ingle R. D., Pawar R. P. *Letters in Applied NanoBioScience.* 2022. Vol. 11, No. 1. Pp. 3175–3180.
5. Russell R. G. G. et al. Mechanisms of action of bis-phosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. No. 6. Pp. 733–759.
6. Drake M. T., Clarke B. L., Khosla S. *Mayo. Clin. Proc.* 2008. Vol. 83. No. 9. Pp. 1032–1045.
7. Ossipov D. A. *Expert Opin. Drug Deliv. Informa Healthcare.* 2015. Vol. 12. No. 9. Pp. 1443–1458.
8. Arns S. et al. Design and synthesis of novel bone-targeting dual-action pro-drugs for the treatment and reversal of osteoporosis. *Bioorg. Med. Chem.* 2012. Vol. 20. No. 6. Pp. 2131–2140.
9. Kafarski P., Lejczak B. *Current medicinal chemistry. Anti-cancer agents. Curr Med Chem Anticancer Agents.* 2001. Vol. 1. No. 3. Pp. 301–312.
10. Gabriela Vogt A. et al. Organylselanyl α -Amino Phos-phonates: Synthesis, NMR Spectroscopic Study, and Antioxidant and Antinociceptive Activities. *European J. Org. Chem. John Wiley & Sons, Ltd.* 2018. Vol. 2018. No. 5. Pp. 627–639.
11. Siva K. B.. Synthesis, and antimicrobial activity of 2,10-dichloro-6-substituted aminobenzyl-12H-dibenzo[d, g][1,3,2]dioxaphosphocin-6-oxides. *Arkivoc. Arkat.* 2007. Vol. 2007. No. 13. Pp. 155–166.

12. Deshmukh S. U., Kharat K. R., Yadav A. R., Shisodia S. U., Damale M. G. Sangshetti J. N., Pawar R. P. ChemistrySelect. 2018. Vol. 3. Pp. 5552–5558.
13. Romero-Estudillo I. et al. 000Synthesis of new α -amino-phosphonates: Evaluation as anti-inflammatory agents and QSAR studies. Bioorganic Med. Chem. Bioorg Med Chem. 2019. Vol. 27. No. 12. Pp. 2376–2386.
14. Lejczak B. et al. Antibacterial activity of phosphono dipeptides related to alafosfalin. J. Med. Chem. American Chemical Society. 1986. Vol. 29. No. 11. Pp. 2212–2217.
15. Santhisudha S. et al. TiO₂-SO₄²⁻ Catalyzed Synthesis and Antimicrobial Activity / Molecular Docking Studies of β -Indolyl nitroalkanes. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening. 2016. Vol. 19. No. 4. Pp. 290–297.
16. Allen J.G. et al. Phosphonopeptides, a new class of synthetic antibacterial agents. Nature. Nature Publishing Group. 1978. Vol. 272. No. 5648. Pp. 56–58.
17. Dake S. A., Raut D. S., Kharat K. R., Mhaske R. S., Deshmukh S. U., Pawar R. P. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2011. Vol. 21. Pp. 2527–2532.
18. Leon A. et al. Isoprenoid Biosynthesis as a Drug Target: Bisphosphonate Inhibition of Escherichia coli K12 Growth and Synergistic Effects of Fosmidomycin. J. Med. Chem. American Chemical Society. 2006. Vol. 49. No. 25. Pp. 7331–7341.
19. Carraminana V. Molecules. 2020. Vol. 25. Pp. 3332.
20. Shastri R.A. Chem. Sci. Trans. 2019. Vol. 8. Pp. 359–367.
21. Kabachnik M. M., Zobnina E. V., Beletskaya I. P. Russ. J. Org. Chem. 2005. Vol. 41. No. 4. Pp. 505–507.
22. Bhattacharya A. K., Kaur T. ChemInform. 2007. Vol. 38. No. 30. Pp. 745–748.
23. Sobhani S., Tashrfi Z. Synth. Commun. Taylor & Francis. 2008. Vol. 39. No. 1. Pp. 120–131.
24. Firouzabadi H., Iranpoor N., Sobhani S. Synthesis (Stuttg). 2004. Vol. 2004. No. 16. Pp. 2692–2696.
25. Shakurova E. R., Parfenova L. V. AIP Conference Proceedings. 2021. In press.

Received 25.10.2021.